自闭症谱系障碍的社会功能障碍：触觉与催产素*

黄钰杰 赵 荣 克丽比努尔·艾尔肯 李晶晶 王俊琪 潘海萍 高 军

(西南大学心理学部; 认知与人格教育部重点实验室, 重庆 400715)

摘 要 自闭症谱系障碍(autism disorder, ASD)的核心症状之一是持续性的社会功能障碍。近年来大量的研究表明触觉输入可以通过调控催产素系统影响社会功能。同时, 近年来提出的催产素的社会显著性理论认为, 催产素可以通过增强对应脑区的激活程度从而提高社会信息的显著性。在此理论框架下, 当社会互动发生时, 触觉输入会增强催产素的合成与分泌, 同时催产素也会提高触觉信息的显著性, 从而进一步促进社会互动的进行。基于催产素的社会显著性理论, ASD 患者的触觉敏感性异常以及催产素系统异常可能破坏触觉与催产素系统之间的相互调控机制, 这可能是其社会功能缺陷的原因之一。探究触觉、催产素系统和社会功能三者的关系有助于我们了解社会功能障碍的发病机制, 为未来的预防和干预手段提供新的思路。

关键词 自闭症谱系障碍, 社会性触摸, 催产素, 社会功能缺陷, 感觉异常

分类号 R395

1 引言

自闭症谱系障碍(autism disorder, ASD)是一种伴随终身的神经发育障碍, 核心症状主要包括：持续性的社会功能障碍、重复的刻板行为及异常的感觉反应等。症状的严重程度因患者而异, 有诸多不同的临床表现, 如抑郁、焦虑、睡眠障碍和多动症等。约有 30%的 ASD 患者需要心理治疗以及精神科治疗(Genovese & Butler, 2020), 其中包括了针对行为问题的药物治疗。目前为止临床上并没有专门用于治疗 ASD 核心症状的药物, 因此探索导致 ASD 核心症状的原因对干预措施和治疗手段的研发至关重要。虽然关于 ASD 核心症状的发病机理目前尚未得出一个准确的结论, 但是最终观察到的结果之一是社会功能障碍。社会功能的正常发展需要生命早期阶段给予适当的感觉刺激, 从心理功能的角度出发, 没有感知觉的输入, 就没有高级认知能力的产生。

触觉在近年来受到了广泛的关注。从发育的角度看, 与其他感觉相比, 触觉的独特性在于其在个体发育早期就已相对成熟。社会性触摸在个体的整个生命周期都有着重要的意义。

---

* 收稿日期：2022-09-12

* 国家自然科学基金(32071059); 重庆市自然科学基金(cstc2020jcyj-msxmX0209); 中央高校基本科研业务费(SWU2109223); 重庆市社科规划项目(2020PY64)。

通讯作者：高军, E-mail：gaojunscience@126.com

妊娠晚期的胎儿会对母亲腹部的触摸做出反应, 更频繁地对子宫壁做出探索。研究者认为胎儿在母体内对外界触觉做出反应所引发的羊水运动会辅助前庭感觉的发展, 有助于胎儿在摇摆的过程中获得舒适感(Cascio et al., 2019)。在婴儿期如果中断触觉输入, 会对个体成年以后的社会功能造成严重的破坏(Pan et al., 2022)。缺乏来自照料者触觉输入的婴儿更有可能表现出触觉信息加工异常(Wilbarger et al., 2010), 如对触觉反应过于敏感。对于儿童期和成年期的个体而言社会性触摸常伴随着更复杂的肢体接触, 具有更深层的社会意义。从进化的角度看, 触觉接触在灵长类动物之间的普遍性反映了该社交方式的重要性。灵长类动物通过彼此之间的触觉接触, 如梳理毛发、相互拥抱等方式增强内群体成员之间的联系, 维持以及修复社会关系, 加强群体凝聚力(Jablonski, 2021)。因此, 不可否认触觉输入对于社会功能发展的作用和其传递社会情感信息的功能。运用传统的实验心理学方法能精准地测量个体的触觉敏锐度, 但是, 对触觉信息物理属性的感知并不足以解释触觉与情感体验的关系。触觉输入究竟如何影响社会功能的发展仍然是一个非常重要的话题。

近年来, 人们对 ASD 患者的触觉与社会功能之间的联系展开了一系列的研究。ASD 患者与正常发育(typical development, TD)的个体相比会表现出异常的触觉加工机制, 如对触觉的过度敏感或是敏感性过低(Marco et al., 2011)。异常的触觉反应可能会导致 ASD 患者由于过度敏感而排斥触觉接触或是由于敏感性过低而忽视触觉接触。婴儿期对社会性触摸的回避是幼儿期 ASD 症状的一个预测因素(Mammen et al., 2015)。因此 ASD 患者的异常触觉反应可能是其社会功能障碍的潜在诱发因素。在 ASD 社会功能障碍的研究中, 另一个受到广泛关注的是催产素系统。催产素(oxytocin, OXT)对个体的亲社会行为至关重要, 包括母婴依恋的形成以及成年个体的社交互动等(McCarthy & Altemus, 1997)。以往的研究表明触觉输入可以通过催产素系统调控个体的社会行为。例如, 父母与孩子发生皮肤接触会显著提高孩子血浆中催产素的浓度, 从而帮助父母与后代形成亲密的亲子联结(Scatliffe et al., 2019)。按摩以及抚摸能够激活催产素能神经元从而导致血浆催产素浓度的上升(Okabe et al., 2015)。催产素系统对社会功能的影响表明其可能起到了连接触觉与社会功能的作用。以往的研究将触觉划分为情感性触摸与辨别性触摸(McGlone et al., 2014), 其中, 情感性触摸带有社会性意义, 更有可能通过调控催产素系统影响社会功能。探究触摸与催产素系统之间的交互作用对社会功能的影响, 有助于从发育的角度理解 ASD 社会功能障碍的发病机制, 为未来的干预和预防提供启示。本文总结近年来已有研究成果, 基于催产素的社会显著性理论, 对 ASD 患者的触觉与催产素系统之间潜在的相互调控机制如何导致社会功能障碍做出可能的分析。

2 ASD 患者的异常触觉反应与触觉加工模式

触觉反应异常是 ASD 患者的常见症状(Puts et al., 2014), ASD 患者的异常感觉反应已成为诊断标准的一个新的组成部分(Morimoto et al., 2021)。已有的研究将触觉刺激的异常反应描述为过度反应(over-responsiveness)和反应过低(under-responsiveness) (Balasco et al., 2019), 本文将其两种反应模式称为高敏感性和低敏感性。研究发现 12 个月龄的 ASD 婴儿可能同时存在对触觉刺激的低敏感性和高敏感性(Kadlaskar et al., 2019)。6~13 岁的 ASD 儿童患者在反射锤测试中会对触觉和疼痛刺激更加敏感(Asmika et al., 2018)。ASD 患者的异常触觉反应模式可以从外周神经系统和中枢神经系统两个角度做出总结。在外周神经系统上主要体现为异常的触觉阈值, 在中枢神经系统上主要体现为体感皮层以及岛叶等脑区的异常激活模式。

2.1 ASD 患者异常的情感性触摸阈值

ASD 患者对不同的触觉类型会有不同的触觉反应。在已有的研究中将触觉输入分为了用于辨别触觉刺激类型的辨别性触摸(Discriminative Touch)和用于感受触觉输入情感信息的情感性触摸(Affective Touch) (McGlone et al., 2014)。不同的触觉刺激类型有不同的加工通道, 其传递的信息对于知觉者的意义也不同。情感性触摸由无髓鞘包裹的 C 纤维编码, 辨别性触摸由有髓鞘包裹的 A 纤维编码(Schaffler et al., 2019)。情感触摸假说认为 C 纤维是一种独立的传输通道, 专门负责传输具备社会情感意义的温和触摸(Morrison et al., 2010)。C 纤维的激活是有选择性的, 一般在温和且速度适中(1~10cm/s)的触觉刺激下能够得到最大程度的激活(Ackerley et al., 2014; 周丽丽 等, 2017)。被试对触觉输入的愉悦度进行主观评价时, 对 C 纤维激活程度最大的抚摸速度得到了被试主观评价的最高分(Löken et al., 2009)。情感性触摸由于其特殊意义而在社交情境中起到更重要的作用。

已有的研究表明与正常发育的个体相比, ASD 患者对情感性触摸会表现出更低的外周触觉阈值。ASD 儿童患者对面部和手背的触觉刺激会表现出更低的反应阈值, 该部位的触觉刺激由 C 纤维加工传递, 同时 ASD 儿童患者有更高的时间辨别阈值以及更少的感觉刺激寻求行为(Buyuktaskin et al., 2021)。另一项研究发现 ASD 儿童患者手掌和手背的触觉阈值没有显著差异, 而正常发育的儿童则存在差异(Riquelme et al., 2016)。手掌与手背分别负责加工辨别性触摸和情感性触摸, ASD 儿童对不同的触觉刺激类型可能存在相反的异常敏感性。不同的触觉阈值对行为的影响可能存在差异, 使 ASD 患者表现出针对不同触觉类型的特异性行为, 如对情感性触摸的低阈值使患者表现出厌恶与回避。

2.2 ASD 患者的异常触觉加工模式

外周神经系统将感觉信息传递到中枢神经系统后, ASD 患者会表现出异常的社会大脑网络激活, 其中包括了加工情感性触摸的皮层区域。与辨别性触摸不同, C 纤维传递的触觉刺激最终通过传入神经到达岛叶(Olausson et al., 2002), 在岛叶处识别触觉信息输入的情感性意义。已有综述指出, 触觉刺激激活 C 纤维后, 其感觉信息会通过 C 纤维传递至脊髓。通过背根神经节进入脊髓后角(Schaffler et al., 2019), 在此完成将感觉信息传递到中枢神经系统的过程, 随后由脊髓上传至脑干。脑干将感觉信息通过脊髓丘脑束传递到丘脑和感觉皮层, 然后丘脑中继核(vMpo)会将信息传递至背侧后岛叶皮层。岛叶从后往前整合了中岛叶皮层中来自多感觉通道的情感性信息输入和前岛叶边缘皮层(前扣带皮层、眶额叶皮层)中的情感性信息输入(Olausson et al., 2010)。此外, 腹侧纹状体、颞上后沟、内测前额叶皮层和背侧前扣带皮层、眶额叶皮层也参与加工 C 纤维传递的触觉刺激(McGlone et al., 2014)。因此, C 纤维传递的触觉刺激其物理意义是在感觉皮层中加工, 而其情绪意义则是在岛叶皮层进行加工。在人类被试的核磁研究中发现, 与正常发育的儿童相比, 在加工 C 纤维(来自手臂)传递的触觉信息时, ASD 儿童和青少年患者会表现出较低的社会大脑网络激活。这些区域包括双侧岛叶和岛盖、右侧后颞上沟、双侧颞叶与顶叶交界处、右侧梭状回、右侧杏仁核和双侧腹外侧前额叶皮层。而在感觉皮层中, 对手掌的辨别性触摸反应性又会有所增强。该实验最终发现在 ASD 患者中, 加工情感性触摸的中枢皮层激活程度较低而加工非情感性触摸的中枢皮层激活程度较高(Kaiser et al., 2016)。同时 ASD 患者对情感性触摸的情绪意义的体验存在差异。ASD 患者对于中性和积极的触觉刺激反应更小, 而在接受负性的触觉刺激时, 岛叶皮层的脑血氧指数变化更加强烈(Cascio et al., 2012)。在另一项研究中发现, 与正常发育的个体相比, ASD 患者在加工情感性触摸时颞上后沟激活程度较低(Perini et al., 2021)。以上实验结果表明, 岛叶皮层等“社会脑”区域并不只是简单地接受来自 C 纤维所传递的刺激信号, 还会识别其情绪意义。ASD 患者存在对情感性触摸的异常皮层加工模式, 与正常发育的个体相比, ASD 患者的皮层激活程度更低。较低的皮层激活程度可能是导致异常的感觉敏感性的原因之一。

异常的感觉敏感性目前被认为是皮层活动的兴奋抑制比率(excitation-inhibition ratio, EI)变化的结果之一。异常 EI 变化与皮层中的神经递质活动有关, 如 GABA 能神经递质与谷氨酸能神经递质。在 ASD 儿童的静态和动态触觉阈值的研究中发现, 前馈抑制(动态与静态阈值之间的比率)与 ASD 症状呈负相关(Tavassoli et al., 2016), 而前馈抑制与大脑中的 GABA 能抑制有关(Puts et al., 2013), 这说明抑制功能缺陷与 ASD 症状之间是存在联系的。通过核

磁共振波谱法(MRS), 已有研究发现 ASD 儿童患者初级感觉运动皮层(SM1)特定区域的谷氨酸和谷氨酰酸的水平有所升高, 而 GABA 水平没有显著变化。高谷氨酸水平与父母评价的儿童感觉高敏感性和低敏感性相关(He et al., 2021)。在另一项有关 GABA 浓度与感觉高敏感性的研究中发现, ASD 成年患者感觉运动皮层中的 GABA 浓度低于正常人。GABA 浓度与 ASD 成人自我报告中的触觉高敏感性呈正相关, 但是这种现象只在 ASD 患者中有所发现(Sapey-Triomphe et al., 2019)。需要注意的是, 皮层神经递质浓度变化并不能完全地解释感觉的异常敏感性。例如目前在 GABA 能系统上的研究结果不一致, 可能是由于其他可能的机制在起替代作用, 如 GABA 受体的数量减少或激活程度下降来缓解 GABA 浓度的上升(Fatemi et al., 2014); 或者也有可能是其他神经递质如谷氨酸的变化在起作用。在啮齿动物中的研究证据也表明, 异常的触觉反应与皮层活动密切相关。已有的研究表明缺乏 Cntnap2 基因会导致感觉功能障碍, Cntnap2 基因敲除小鼠会表现出异常的物体辨别能力, 这种变化与初级体感皮层的局部连接增强有关(Balasco et al., 2022)。在 Shank3 和 Cntnap2 基因敲除小鼠的 ASD 模型中发现, 感觉皮层 L2/3 区的篮状细胞出现偏侧化减少, 而篮状细胞是维持兴奋抑制比平衡的主要参与者。同时该研究发现小鼠足部的感觉高敏感性可能是由于中间神经元以及皮质中表达小清蛋白的篮状细胞减少导致的。篮状细胞的减少导致了抑制输入的减少(Deemyad et al., 2022)。在 Shank3B 基因敲除小鼠的 ASD 模型中发现, 小鼠会表现较高的感觉敏感性, 同时触须初级体感皮层(vS1)中 GABA+神经元会表现出较低的神经激活(Q. Chen et al., 2020)。已有研究的证据都表明 ASD 患者在体感皮层可能存在异常的神经递质活动, 这与异常的感觉敏感性有关。未来的研究需要关注 ASD 患者的岛叶皮层, 腹侧纹状体等区域的 EI 变化与异常感觉敏感性的关系, 这对解释 ASD 患者对情感性触摸的异常体验至关重要。

综上所述, 已有研究发现 ASD 患者在外周神经系统的触觉阈值上会表现出对情感性触摸的高敏感性。在体感皮层对触觉输入的加工上, 目前研究表明体感皮层异常的激活模式与皮层神经递质的变化引起的抑制功能改变有关。中枢皮层抑制功能的改变可能是外周触觉阈值变化的原因之一, 已有研究发现 GABA 浓度与触觉阈值呈负相关, 感觉运动皮层中的 GABA 浓度越高, 触觉反应越敏感(Sapey-Triomphe et al., 2019)。GABA 调控的触觉高敏感性的变化可能反映了皮层对感觉信息过滤能力的降低(Puts et al., 2017)。

3 社会功能受到触觉与催产素相互作用的调控

触觉输入可以激活催产素系统, 而催产素系统具有调控社会功能、诱导亲社会行为的作

用。近年来提出的催产素的社会显著性理论从提高社交信息显著性的角度解释了催产素对亲社会行为的影响(Shamay-Tsoory & Abu-Akel, 2016), 这为解释催产素对触觉输入的影响提供了新的理论框架。ASD 患者异常的触觉反应可能通过破坏触觉−催产素−触觉信息加工这一路径的调控机制从而影响社会功能。

3.1 触觉输入调控催产素系统增强社会功能

温和的皮肤接触可以诱导催产素的释放。这种调节机制可以有效地帮助生物体减少压力, 提高个体幸福感和社会动机, 帮助哺乳动物在族群中形成良好的社会关系。在人类母婴联结的形成过程中, 婴儿对母亲乳房温和的触摸可以有效提高母体的催产素释放(Matthiesen et al., 2001)。女性与伴侣仅仅进行 10 分钟的皮肤接触就能显著提高血浆中的催产素浓度(Grewen et al., 2005)。在啮齿类动物的研究中, 将小鼠幼崽握在手中并对背部进行 5 分钟的轻微抚摸可以显著增强其 50 kHz 的声音发放频率(一种代表愉悦情绪的声音指标)。抚摸小鼠背部后会造成丘脑室旁核催产素神经元激活数量的增加(Okabe et al., 2015)。这种通过皮肤接触诱导催产素释放的机制, 已有研究认为是由 C 纤维所传递的情感性触摸在起作用。在啮齿类动物的研究中发现, 母亲对幼崽背部的舔舐可以有效降低幼崽的应激水平(van Oers et al., 1998)。用毛刷擦拭缺乏母亲照料的幼崽背部同样也可以模拟母亲舔舐所带来的效果, 通过这种方式也可以有效激活 C 纤维。对 C 纤维特异性激活的触觉刺激可以引起更大的瞳孔扩张, 其效果与内源性的催产素释放类似(Ellingsen et al., 2014)。C 纤维激活后所产生的促进社交活动以及减少应激反应的效果与催产素的作用有着相似性, 因此 C 纤维很有可能是通过调节催产素系统从而进一步影响社会功能(Walker et al., 2017)。这进一步说明了情感性触摸所特有的社会信息传递功能, 触觉刺激所包含的社会情绪信息通过影响催产素系统而改变信息接受者的行为从而促进亲社会行为的发生。已有的实验证据表明由 C 纤维传递的触觉刺激可以增强外周催产素浓度, 而催产素合成与分泌的增加对社会功能的影响可以体现在社交偏好以及社会动机等方面。

在社交偏好方面, 一项对 28 名健康被试的研究中, 通过在静息状态以及给予触觉刺激的状态下进行脑电记录发现, 唾液催产素浓度的增加与被试对激活 C 纤维的触觉刺激(前臂部位)的主观评分显著相关。该研究发现主观评价为舒适的触觉刺激可以通过激活 C 纤维导致唾液样本中的催产素浓度上升(Portnova et al., 2020)。同时, 动物实验的结果表明情感性触摸可以通过激活催产素系统来影响啮齿类动物的社交偏好。在最新的啮齿类动物研究中发现, 通过对幼年小鼠背部用棉花进行 5 分钟速度为 3 cm/s 的触觉刺激输入来激活 C 纤维, 可以激活腹外侧导水管灰质中的速激肽 1 神经元到下丘脑室旁区催产素神经元的投射, 从而显著

增加了小鼠成年后的社交行为以及对棉花的条件偏好(Yu et al., 2022)。对雄性大鼠和产后的雌性大鼠背部进行温和的抚摸都可以引起下丘脑室旁核催产素神经元的激活, 形成对实验者手掌的条件偏好(Okabe et al., 2020), 这与之前通过激活大鼠 C 纤维从而激活下丘脑室旁核催产素神经元的研究结果相一致。在雌性小鼠中, C 纤维传递的触觉刺激可以通过激活小细胞催产素神经元来促进社会性互动, 证明了小细胞催产素神经元在感觉信息与社交行为之间的转化中所起的作用(Tang et al., 2020)。综上所述, 情感性触摸可能会通过激活催产素神经元引发催产素的合成与释放从而增强个体的社交偏好。

在社会动机方面, 从心理功能的角度看, 触觉输入本身也具备社会意义。对儿童期和成年期的个体而言, 触觉互动并不只是一种简单的感觉刺激, 更是一种社会符号, 如抚摸和拥抱会传达包括“我想要与你接触” “我喜欢你” “我关心你”等复杂的社会含义, 这对建立良好的社会关系至关重要(Su & Su, 2018)。因此, 带有触觉接触的肢体行为本身是一种非常关键的社会关系粘合剂。在社交情境中与他人发生正常的肢体接触, 是对彼此社交信号的反馈, 有助于使个体维持较高的社会动机。社会动机理论认为催产素与多巴胺是维持社会行为奖赏意义的重要神经内分泌激素(Chevallier et al., 2012)。ASD 患者的社会动机缺陷其中的一个原因可能与维持社会奖赏与社会行为的神经递质(如果多巴胺和催产素)水平低下有关(王磊等, 2021)。而催产素水平较低除了其本身的生物学因素外, 另一个潜在的可能原因就是 ASD 患者由于异常的触觉敏感性而导致了肢体互动的减少, 催产素系统无法被正常的激活。

此外, 在社会认知功能上, ASD 患者主要表现出心理理论(Theory of Mind)缺陷。心理理论是指个体根据自身的心理状态来评价他人行为, 并识别他人情绪和行为意图的能力(Andreou & Skrimpa, 2020)。生命早期的社会互动对于心理理论的发展至关重要, 婴儿会在与重要他人的社会互动中实现情绪共享、行为模仿并习得社交偏好。ASD 婴儿患者表现出的对社交触摸的厌恶会影响社会互动的质量, 阻碍心理理论的发展(Boucher, 2012)。此外, ASD 患者对触觉信息的异常加工模式可能会影响患者对他人的情绪判断。在一项研究中, 实验者给被试展示了 48 张图片, 被试需要对图片信息所体现的疼痛程度做出评估。该研究发现 ASD 患者的前扣带皮层和前岛叶皮层表现出更强的 N2 (与情感唤醒有关), 但是在内侧前额叶中会表现出激活程度下降, 这表明 ASD 患者对于他人的疼痛会有更强的情绪唤醒但是情绪理解能力会下降(Fan et al., 2014)。

3.2 催产素通过调控触觉信息加工增强社会信息显著性

触觉刺激能够对催产素系统进行调控, 那么催产素系统是否也会影响个体对触觉信息的加工？根据催产素的社会显著性假说, 催产素调节个体对外部情境中社会信息线索的注意导

向, 如在竞争的环境中催产素可能会增强个体的攻击性和竞争性而在社交情境中反而会增强个体的合作性。但具体效果会因个体的性别、人格特征而异(Shamay-Tsoory & Abu-Akel, 2016)。对人类被试进行鼻喷催产素给药后, 催产素会增强被试对与个人有关联的刺激物的反应, 这种效应与刺激物的社会性质以及情绪效价(正/负)无关(Alaerts et al., 2021)。在 4 个月大的婴儿研究中发现, 激活 C 纤维的触觉刺激可以起到增强社会信息显著性的作用, 这与催产素的社会显著性假说相类似(Della Longa et al., 2019)。这些证据说明无论是通过外源性的催产素摄入还是通过触觉刺激引起催产素内源性的合成与释放都会起到增强社会信息显著性的作用。该理论在神经生物学上的假设是催产素选择性地增强了对社会刺激做出反应的脑区活动, 从而增强了某一感觉刺激的社会显著性(Lefevre et al., 2021)。该假设主要来自于目前在听觉与嗅觉研究中所得的结果。

如在动物实验中的证据表明：嗅皮层中前嗅核的内源性催产素释放增加了其神经元兴奋性, 并激活了其对下游嗅球颗粒细胞的神经投射, 从而提高了大鼠对社会性气味的反应(Oettl et al., 2016)。在痛觉方面, 丘脑室旁核(PVN)可以直接给吻侧颗粒状岛叶皮层的催产素受体神经元和 GABA 能神经元发放催产素能神经投射(Gamal-Eltrabily et al., 2020)。尽管在目前的研究中缺乏催产素对感觉皮层投射环路的直接证据, 但是啮齿类动物的研究表明催产素会调控感觉皮层中的兴奋性突触传递。在感觉剥夺的情况下, PVN 的催产素合成与释放也会有所下降(Zheng et al., 2014)。

在临床研究方面, 外源性催产素摄入可以增强 ASD 患者对于眼部区域的注意(Domes et al., 2007)。对 ASD 患者进行 24IU 的鼻喷催产素给药后, 患者在自然访谈中对眼部区域的注视时长有显著增加, 同时在控制组中, 接受了催产素实验处理的被试也出现了对眼部区域注射时长的增加(Auyeung et al., 2015)。在另一项实验的图片识别任务中, 催产素会使被试对社会性刺激图片和非社会性刺激图片都投入更多的注意资源(Eckstein et al., 2019)。已有的研究表明外源性的催产素给药对注意的增强作用是对整体注意力的增强, 并不单纯的局限于社会信息或者非社会信息, 这与催产素的社会显著性理论相类似。即催产素增强了被试在实验情境下对实验线索的注意, 无论这种实验线索是否是社交线索。而且, 这种对社会刺激显著性的增强效应, 在个体无意识的情况下也是存在的, 这表明催产素对于注意偏向具有调节作用(Xue et al., 2020)。有关显著性网络理论方面的研究发现, 个体生命早期显著性网络的过度激活可能会引起注意力和学习缺陷(Elsabbagh & Johnson, 2016)。在一项对 7 至 12 岁的 ASD 儿童患者的研究中发现, ASD 儿童患者普遍存在显著性网络过度激活(Uddin et al., 2013)。在 ASD 婴儿患者的研究中发现早产儿以及 ASD 婴儿患者显著性网络的过度激活会限制他们

的社会互动(Zivan et al., 2021)。通过鼻喷催产素给药的方式可以降低老年人显著性网络的连通性, 但是该效果存在年龄效应, 在年轻组的被试中效果不显著(Liu et al., 2022)。ASD 患者显著性网络的过度激活对社会功能的影响表明其异常的感觉敏感性可能会使 ASD 患者接受过量的感觉信息, 而催产素自上而下的调控作用可以削弱无关信息的影响, 从而使患者将更多的注意资源放在有意义的社会信息上(Quattrocki & Friston, 2014)。

在人类被试的研究中也有发现催产素系统对于触觉加工的调控。在外周催产素给药的研究中, 一项有趣的研究发现鼻内催产素给药可以使实验组的被试更多的将无生命物体(如杯子)相互触碰的照片归类为情感性图片。图片中的无生命物体越多, 被试就越容易将其归类为情感性图片。这与催产素的社会显著性理论相一致, 催产素可能通过提高了无生命物体的显著性从而使被试将物体之间的非社会刺激理解为情感性触摸(Peled-Avron et al., 2016)。鼻喷催产素给药还可以增强被试的触觉敏感性, 降低外周机械触觉阈值(Urtado Silva et al., 2019)。随后的研究发现, 催产素可以增强被试对情感性触摸的愉悦体验同时增强眶额叶皮层的激活程度。同时该研究发现, 通过鼻内催产素给药, 被试对正性、中性和负性材料引起的情感性触摸体验的愉悦度都会上升, 因此说明外源性催产素摄入对于触觉体验的提升效果与触觉情绪体验的效价无关, 这与催产素的显著性理论相吻合。催产素可能通过增强个体对不同类型刺激的愉悦程度从而增强了触觉信息的显著性, 而愉悦程度的增强可能与对应脑区的激活程度上升有关(Y. Chen et al., 2020)。这与催产素的社会显著性理论相类似且符合情感性触摸的加工模式。在另一项研究中发现, 对被试进行手部按摩能够比机器按摩引起更强的内源性催产素释放。但是被试在自闭症谱系障碍问卷上的得分与催产素浓度的增加呈负相关。同时通过功能近红外光谱(fNIRS)记录发现, 被试在接受按摩的同时负责加工情感性触摸的脑区如颞上后沟、眶额叶皮层会有明显的激活增强, 但是在体感皮层 S1 中则并不明显。这也从侧面说明了对于不同类型的触觉刺激, 催产素对不同的脑区影响可能存在差异。(Li et al., 2019)。以上证据表明, 由于加工情感性触摸与辨别性触摸脑区的差异, 催产素系统对体感皮层以及岛叶、颞上沟等脑区的调控可能存在刺激依赖性。催产素系统可能同时存在对体感皮层以及岛叶皮层等脑区的投射。

综上所述, 情感性触摸可以增加催产素的释放, 催产素可能通过调控皮层对触觉刺激的反应程度引发个体给予触觉信息更多的注意偏向, 从而增强触觉刺激的显著性。而对社会信息注意偏向的减少是 ASD 患者社会功能障碍的原因之一, 例如以往的研究发现学步期儿童的 ASD 症状严重程度与社会注意回避有关(Smith et al., 2021)。催产素还可以通过增强岛叶等皮层的激活程度来增强个体对情感性触摸体验的愉悦度, 从而达到增强触觉信息显著性的

效果。

4 触觉与催产素系统的异常导致 ASD 社会功能障碍

已有的研究考察了 ASD 患者异常的触觉反应对社会功能的影响, 目前的研究并没有得到统一的结果。在 ASD 成人患者的研究中发现, 在 ASD 与社会功能障碍中, 触觉的高敏感性起主要中介作用, 其次是言语功能障碍与攻击性行为(Lundqvist, 2015)。但也有研究表明在自闭症儿童患者中, 儿童早期的感觉高敏感性对之后的社会功能发展有正向的预测作用。在 2 岁时被父母评估为高感觉敏感性的自闭症儿童反而在 4 岁时展现出了更强的社会功能, 这种社会功能的增强与对面孔注意力的增强有关。研究认为感觉的高敏感性可以使自闭症儿童能够更好地注意到社会信息, 从而能够对其社会功能的正常发展起到促进作用(Jones et al., 2018)。对触觉刺激的高敏感性可能会增强个体对刺激信息源的捕获能力, 增强注意偏向从而促进个体的社会功能。需要注意的是情感性触摸与辨别性触摸在社会功能中扮演着不同的角色, 彼此的触觉输入通道相互独立。之前研究的差异很有可能是因为没有对这两种刺激类型加以区分, 同时感觉的高敏感性还包括了除触觉以外的其他感觉通道, 因此父母的主观评价无法单一地反映触觉的影响。根据催产素的显著性理论推测, 催产素神经元会投射到大脑皮层区域, 这些皮层可能包括加工辨别性触摸的体感皮层以及加工情感性触摸的岛叶皮层、腹侧纹状体、颞上后沟、内测前额叶皮层和背侧前扣带皮层(McGlone et al., 2014)。对情感性触摸的高敏感性可能导致 ASD 患者对触觉接触的厌恶, 从而回避触觉接触导致催产素系统无法在社交情境中正常激活。无法正常激活催产素系统随后可能导致了皮层激活程度降低。有文献指出婴儿 ASD 患者会对触觉刺激表现出回避, 这种回避行为可以预测之后的 ASD 症状(Mammen et al., 2015)。

触觉输入还可能通过调节催产素影响其他神经内分泌物质从而影响社会功能。根据催产素的社会显著性理论推测, 催产素系统造成皮层激活程度的下降可能是通过影响神经递质如 GABA 系统、5-羟色胺系统以及谷氨酸能系统所实现的。在已有的研究中已经发现了异常的触觉反应与皮层的抑制功能有关, 而在啮齿类动物的实验中证明催产素可以诱导内侧前额叶皮层、背侧海马细胞外的 GABA 能神经递质基础浓度增加(Qi et al., 2012)。催产素还可以影响 5-羟色胺系统, 例如催产素系统可以调节 5-羟色胺系统并增强 ASD 患者额叶−纹状体多巴胺能神经元的功能连接(Gordon et al., 2013; Young & Wang, 2004)。触觉输入本身也可以通过影响中脑边缘多巴胺系统从而影响奖赏功能。在啮齿类动物的研究中发现, 母鼠对幼崽的舔舐会增加幼崽腹侧被盖区中多巴胺能神经元的数量, 并且被母亲更多舔舐和梳理

毛发的幼崽其伏隔核内多巴胺受体的 mRNA 数量也会提高(Peña et al., 2014)。在人类研究中也有发现按摩可以促进多巴胺的释放(Field et al., 2005)。此外, 催产素也可以与多巴胺系统相互作用影响奖赏功能。C 纤维所传递的刺激可能伴随着具有社会性意义的行为, 如拥抱和抚摸等(Nummenmaa et al., 2016), 这类行为本身对个体而言也具有奖赏意义, 这与催产素系统与多巴胺系统的交互作用方面的研究证据相互支持。与经典条件反射的观点一样, 社交双方在相互触摸的过程中会将触摸与催产素和多巴胺分泌所带来的愉悦感建立联系, 使社会关系逐渐在一次次的触摸互动中得以建立(Su & Su, 2018)。触觉输入可能通过增加催产素分泌来抑制杏仁核活动和降低皮质酮水平从而进一步减少社交焦虑(Labuschagne et al., 2010)。社交焦虑会减少社会性行为的发生, 如影响个体社交偏好等(Neumann & Landgraf, 2012), 因此在相互触摸的过程中, 催产素可以增强信任感, 减轻社交过程中的压力以及偏见(Heinrichs et al., 2009)。

催产素系统异常可能也是导致 ASD 患者社会功能障碍的原因之一。研究发现与正常发育的儿童相比, ASD 儿童患者的血浆催产素水平更低(Husarova et al., 2016), 且 ASD 儿童的体内催产素水平没有像正常发育儿童一样随着年龄的增长而增长(Modahl et al., 1998)。血浆催产素浓度更高的 ASD 儿童患者会表现出更好的言语沟通功能(Zhang et al., 2016)。来自基因方面的研究发现, ASD 症状与催产素受体的单核苷酸多态性(single nucleotide polymorphism, SNP)有关(Jacob et al., 2007; Liu et al., 2010; Wu et al., 2005)。已有的多项研究已经表明 ASD 患者会表现出血浆催产素浓度下降以及催产素受体 SNP 的变化, 但是这两者的变化并不是 ASD 患者社会功能异常的生物学标志, 即其并不是 ASD 患者所独有的。因此, 催产素系统对于社会功能的影响是具有普遍意义的。同时, 该研究还发现血浆催产素浓度可以正向预测 ASD 患者在心理理论测试中的得分, 较低的血浆催产素浓度与心理理论下降有关(Zhang et al., 2016)。在 2014 年的一篇综述中, 有研究者从催产素调节内感觉(interoception)的角度对 ASD 的社会功能缺陷做出了解释, 该研究认为催产素系统障碍可能是 ASD 症状产生的原因。催产素对内感觉存在自上而下的调控, 对感觉信息进行衰减, 这对自发性社会行为的产生至关重要。同时, 催产素还可以加强外部环境中社会相关信息的显著性。ASD 患者早期催产素系统的生理病理学变化会扰乱内感受信号和外感受信号的同化, 这在生命早期对于“自我”这一概念的形成至关重要。大量未经过滤的信息会使得儿童无法正确的对周围环境中的刺激做出反应, 这会导致儿童在环境中注意社会信息的能力受损, 阻碍儿童基于模仿的观察学习过程。如果儿童丧失了对于模仿以及社会刺激的偏好, 那么其语言功能、行为互动、心理理论等一系列构成社会功能的行为模式将无法得到充分发展(Quattrocki &

Friston, 2014)。触觉作为内感觉的一种, 其包含的情感与动机成分, 是其与痛觉、温觉等其他内感觉区分开来的重要特征(Craig, 2002)。与其他内感觉一样, 触觉可以传递感觉信息的物理属性, 但是个体在发育的早期阶段就已经可以感知到触觉信息的情感属性。正如前文所示, 妊娠期间的胎儿就已经可以对母亲腹部的触摸做出反应, 并积极地对子宫壁做出探索(Cascio et al., 2019), 研究者认为胎动过程中通过羊水诱发的胎毛节律性运动也可以刺激 C 纤维(Bystrova, 2009)。

5 通过触觉与催产素干预 ASD 社会功能缺陷的构想

干预催产素系统可能是改善 ASD 患者社会功能障碍的重要途径。外源的催产素摄入作为潜在的 ASD 社会功能缺陷治疗手段之一, 其干预结果目前还存有争议。因为目前外源性催产素给药的研究样本量较少且可重复性较差, 同时外源性催产素给药的实验环境过于单一, 无法完全模拟日常的社交情境。此外也有研究报道鼻喷催产素会导致鼻腔刺激、头晕头痛等副作用(MacDonald et al., 2011)。

通过触觉输入干预催产素系统是一个潜在的重要干预路径。在脑干将触觉信息通过脊髓丘脑束传递到丘脑和感觉皮层之前, 这些感觉信息可以通过间接的连接到达一些下游脑区, 其中就包括了下丘脑从而引起下丘脑催产素的释放(Moberg et al., 2020)。例如在已有的研究中发现, 在非人类的灵长类动物中, 对 C 纤维的激活可以使一周大的猕猴幼崽更快地注意到实验图片, 其影响不限于图片类型, 无论是社交类型的图片还是非社交类型的图片都会给予更快的注意(Simpson et al., 2019)。已有的综述指出触觉可以促进跨通道的情绪加工, 其中包括了对语音信息以及视觉信息的情绪加工(杨廙 等, 2022), 这与鼻喷催产素给药对注意的增强作用相似。在神经影像学方面的研究已经发现在鼻喷催产素给药后, 各个脑区的激活程度都会发生变化, 其中杏仁核、内侧前额叶皮层、前扣带皮层的激活会直接与行为的改变有关, 尤其是在有关情绪识别的任务中(Okamoto et al., 2016)。已有综述指出近年来在人类与灵长类动物中的研究发现鼻喷催产素给药可以提高脑脊液中的催产素水平(Dal Monte et al., 2014; Striepens et al., 2013)。目前的研究还并没有直接比较正常发育个体与 ASD 患者之间脑脊液催产素浓度的差异, 但是目前大量的研究已经表明 ASD 患者的血浆催产素浓度显著低于正常发育个体(Jacobson et al., 2014; Miller et al., 2013; Taurines et al., 2014)。另一种常见的外源性催产素给药方式是静脉注射催产素。早期的研究表明静脉注射催产素可以增强 ASD 患者的社会认知能力以及减少刻板行为(Hollander et al., 2007; Hollander et al., 2003)。但是在灵长类的动物实验中发现, 静脉注射催产素可以改变血浆催产素浓度但无法升高脑脊液中的催

产素浓度(Modi et al., 2014)。如果静脉注射的催产素最终未能抵达中枢, 那么其就可能是通过外周活动改善 ASD 症状。因此, 未来的干预手段应该同时注重催产素在中枢以及外周神经系统中所起的作用。由于温和的触觉输入可以促进催产素的释放, 同时已有的研究也已经发现催产素也可以增强个体对于触摸的愉悦度以及增强触觉敏感性(Y. Chen et al., 2020; Urtado Silva et al., 2019), 因此外源性催产素给药与触觉输入的辅助性训练同时进行, 也许更有助于社会功能的改善。

同时, 通过干预催产素系统来改善 ASD 患者的社交功能障碍需要尽可能在生命早期阶段开展。在动物实验的研究中发现, Magel2 基因敲除小鼠在生命早期就会表现出对温觉的感觉功能障碍。而在生命早期对该模型的小鼠幼崽进行鼻内催产素给药可以挽救其异常的温觉敏感性(Da Prato et al., 2022)。另一项使用该动物模型的研究发现, 对新生幼崽进行皮下催产素注射可以恢复其成年期的海马功能以及社交记忆(Bertoni et al., 2021)。在催产素逆转早期触觉经验剥夺导致的社会功能障碍的研究中发现, 对刚出生 16 天前的小鼠进行胡须修剪后, 其成年以后会表现出类似于 ASD 的社交功能障碍。在发育早期对小鼠进行脑区催产素给药或者鼻腔催产素给药可以逆转这种早期触觉剥夺造成的成年以后的社交功能障碍。如果是在成年期后再进行催产素干预, 则干预效果只是暂时性的, 停药后小鼠会继续表现出社交功能障碍。胡须对啮齿类动物而言是触觉感受器, 该实验发现了早期的触觉剥夺对成年期社交功能的破坏, 同时证明了早期催产素干预的重要性。该实验的研究者推测大约在 3~6 岁时进行催产素干预或许可以改善 ASD 社交功能障碍, 但是具体的效果需要进一步验证(Pan et al., 2022)。亲子互动是一个双向的过程, ASD 儿童患者在生命早期就会表现出异常的触觉反应, 可能导致亲子互动质量的下降。由此导致的触觉输入减少, 结果类似于早期的触觉剥夺, 会直接导致成年期社会功能的异常。婴儿期的感知觉输入可以为个体未来高级认知功能的发展奠定基础, 因此早期的触觉输入有助于与社会功能相关的神经环路的发展(Carozza & Leong, 2020)。

6 总结与展望

本文主要讨论了已有的研究中触觉输入是如何调控催产素系统, 并基于催产素的社会显著性理论对催产素系统影响触觉加工的路径做出假设。根据推测, 对正常发育的个体而言, 触觉输入通过增强催产素的合成与分泌来提高触觉信息的显著性, 从而进一步促进社会互动的产生。而 ASD 患者的催产素系统异常会导致触觉信息的显著性下降, 从而减少个体对社会互动的注意资源投入, 并影响个体对触觉接触的情感体验。同时, 催产素系统异常也会导

致心理理论的下降, 降低个体对他人的情绪感知能力。异常的触觉敏感性会导致患者的社交回避, 这会减少催产素在社交情境中的合成与分泌, 进而引起社交偏好与社会动机的下降最终导致社会功能缺陷(如图 1)。

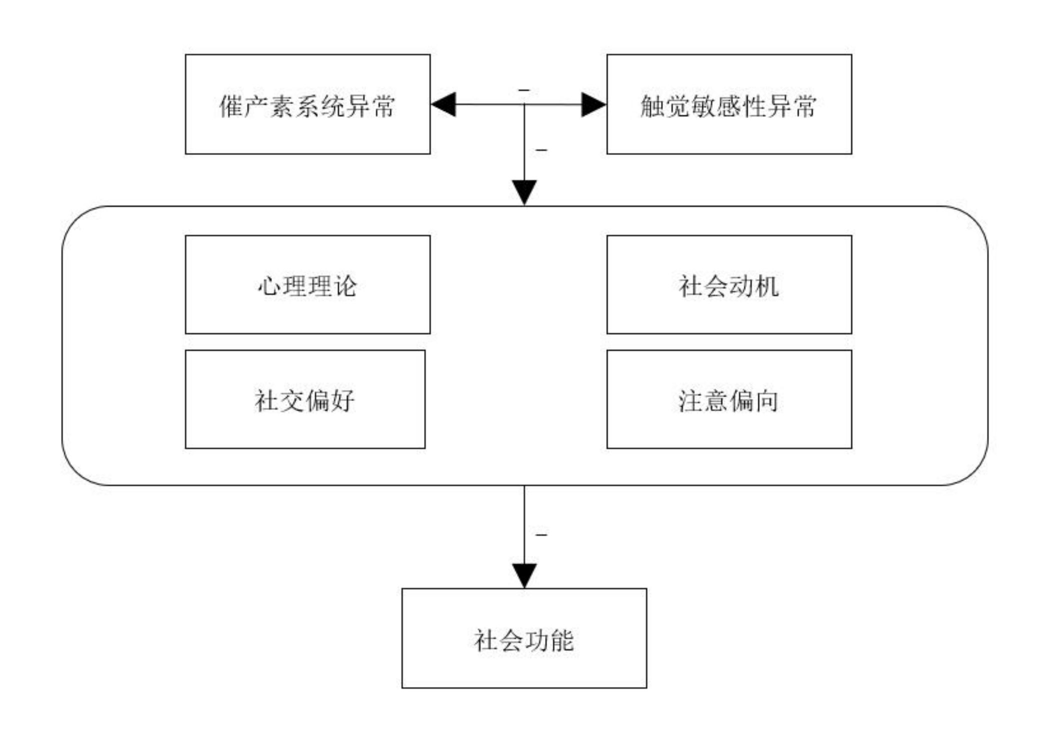


图 1 催产素系统异常与触觉敏感性异常破坏社会功能的关系图。催产素系统异常会减少个体对触觉信息的注意偏向, 降低个体对触觉刺激的情感体验, 破坏个体的情绪感知能力导致心理理论缺陷。异常的触觉敏感性会导致社交回避, 减少催产素在社交情境中的合成与分泌, 从而降低了个体的社会动机和社交偏好。两者之间的相互作用的结果是社会功能的下降。

考虑到触觉输入对社会功能发展的影响, 阐明触觉刺激、催产素系统和社会功能三者之间的联系, 有助于从发育的角度更好地理解 ASD 患者的社交功能障碍是如何从生命早期逐渐形成的。未来的研究需要继续关注以下几点问题:

6.1 开展催产素系统在体感皮层以及岛叶皮层等“社会脑”皮层环路的研究

催产素的社会显著性理论指出, 催产素对社会信息的增强效果可能来自增强对应皮层的活动(Lefevre et al., 2021)。触觉刺激可能会通过诱导催产素的释放从而增强体感皮层以及岛叶等脑区的激活程度。催产素系统对不同类型神经递质的调控可能是导致皮层激活程度变化的原因。未来的研究需要进一步在动物实验上通过传统的神经生物学技术确认催产素系统对触觉的调控环路及其背后的生化机制。

6.2 区分情感性触摸与辨别性触摸对社会功能发育的影响

触觉输入与亲社会行为之间的关系已经在大量的研究中得到了证明。然而, 母婴互动的过程中母亲对婴儿的触觉刺激类型往往是难以区分的, 并且在真实的互动过程中容易与其他变量相混淆。未来的研究应该进一步考察不同的触觉刺激类型在个体生命发展中对社会功能的影响。在人类被试的实验中, 由于伦理以及人类生命发育周期过长等原因难以开展此类研究。因此可以在动物实验中通过构建实验模型模拟早期发育中的单一类型触觉输入, 测试动物被试成年以后的各项社会功能并对其背后的神经环路变化进行研究。

6.3 考察多感觉通道之间信息加工的协同作用

在 ASD 患者中, 除了触觉的异常反应模式外, ASD 患者在其他感觉通道的信息加工上也会表现出类似的高敏感性与低敏感性。以往的研究已经发现在 ASD 患者中, 对情感性触摸反应较低的脑区同时也会表现出对视觉和听觉刺激的社会情绪加工功能障碍。触觉、听觉和视觉可能共享相同的感觉加工模式(Kaiser et al., 2016)。异常的感觉加工最终会对个体社会功能的某一个方面造成影响, 良好的社会功能需要个体正确感知周围个体的社会信息同时给予及时反馈, 因此 ASD 患者的社会功能障碍是多感觉通道的异常共同导致的。未来的研究需要整合各个感觉通道的异常, 以及不同感觉通道之间的相互影响, 从而对 ASD 患者的社会功能障碍做出更加全面深入的阐述。

参考文献

王磊, 贺荟中, 毕小彬, 周丽, 范晓壮. (2021). 社会动机理论视角下自闭症谱系障碍者的社交缺陷. *心理科学进展*, *29*(12), 2209−2223.

杨廙, 李东, 崔倩, 蒋重清. (2022). 触觉的情绪功能及其神经生理机制. *心理科学进展*, *30*(2), 324−332.

周丽丽, 姚欣茹, 汤征宇, 任巧悦, 吕雪靖, 胡理. (2017). 触觉信息处理及其脑机制. *科技导报, 35*(19), 37−43.

Ackerley, R., Backlund Wasling, H., Liljencrantz, J., Olausson, H., Johnson, R. D., & Wessberg, J. (2014). Human C-tactile afferents are tuned to the temperature of a skin-stroking caress. *Journel of Neuroscience*, *34*(8), 2879−2883.

Alaerts, K., Taillieu, A., Daniels, N., Soriano, J. R., & Prinsen, J. (2021). Oxytocin enhances neural approach towards social and non-social stimuli of high personal relevance. *Scientific Reports*, *11*(1), 23589.

Andreou, M., & Skrimpa, V. (2020). Theory of mind deficits and neurophysiological operations in autism spectrum disorders: A Review. *Brain Sciences*, *10*(6), 393.

Asmika, A., Oktafiani, L. D. A., Kusworini, K., Sujuti, H., & Andarini, S. (2018). Autistic children are more responsive to tactile sensory stimulus. *Iranian Journal Child Neurology*, *12*(4), 37−44.

Auyeung, B., Lombardo, M. V., Heinrichs, M., Chakrabarti, B., Sule, A., Deakin, J. B., ... Baron-Cohen, S. (2015). Oxytocin increases eye contact during a real-time, naturalistic social interaction in males with and without autism. *Translational Psychiatry*, *5*(2), e507.

Balasco, L., Pagani, M., Pangrazzi, L., Chelini, G., Viscido, F., Chama, A. G. C., ... Bozzi, Y. (2022). Somatosensory cortex hyperconnectivity and impaired whisker-dependent responses in Cntnap2$^{-/-}$)mice.

Neurobiology Disease, *169*, 105742.

Balasco, L., Provenzano, G., & Bozzi, Y. (2019). Sensory abnormalities in autism spectrum disorders: A focus on the tactile domain, from genetic mouse models to the clinic. *Frontiers in Psychiatry*, *10*, 1016.

Bertoni, A., Schaller, F., Tyzio, R., Gaillard, S., Santini, F., Xolin, M., ... Muscatelli, F. (2021). Oxytocin administration in neonates shapes hippocampal circuitry and restores social behavior in a mouse model of autism. *Molecular Psychiatry*, *26*(12), 7582−7595.

Boucher, J. (2012). Putting theory of mind in its place: Psychological explanations of the socio-emotional-communicative impairments in autistic spectrum disorder. *Autism*, *16*(3), 226−246.

Buyuktaskin, D., Iseri, E., Guney, E., Gunendi, Z., & Cengiz, B. (2021). Somatosensory temporal discrimination in autism spectrum disorder. *Autism Research*, *14*(4), 656−667.

Bystrova, K. (2009). Novel mechanism of human fetal growth regulation: A potential role of lanugo, vernix caseosa and a second tactile system of unmyelinated low-threshold C-afferents. *Medical Hypotheses*, *72*(2), 143−146.

Carozza, S., & Leong, V. (2020). The role of affectionate caregiver touch in early neurodevelopment and parent-infant interactional synchrony. *Frontiers in Neuroscience*, *14*, 613378.

Cascio, C. J., Moana-Filho, E. J., Guest, S., Nebel, M. B., Weisner, J., Baranek, G. T., & Essick, G. K. (2012). Perceptual and neural response to affective tactile texture stimulation in adults with autism spectrum disorders. *Autism Research*, *5*(4), 231−244.

Cascio, C. J., Moore, D., & McGlone, F. (2019). Social touch and human development. *Developmental Cognitive Neuroscience*, *35*, 5−11.

Chen, Q., Deister, C. A., Gao, X., Guo, B., Lynn-Jones, T., Chen, N., ... Feng, G. (2020). Dysfunction of cortical GABAergic neurons leads to sensory hyper-reactivity in a Shank3 mouse model of ASD. *Nature Neuroscience*, *23*(4), 520−532.

Chen, Y., Becker, B., Zhang, Y., Cui, H., Du, J., Wernicke, J., ... Yao, S. (2020). Oxytocin increases the pleasantness of affective touch and orbitofrontal cortex activity independent of valence. *European Neuropsychopharmacology*, *39*, 99−110.

Chevallier, C., Kohls, G., Troiani, V., Brodkin, E. S., & Schultz, R. T. (2012). The social motivation theory of autism. *Trends in Cognitive Science*, *16*(4), 231−239.

Craig, A. D. (2002). How do you feel? Interoception: The sense of the physiological condition of the body. *Nature Reviews Neuroscience*, *3*(8), 655−666.

Da Prato, L. C., Zayan, U., Abdallah, D., Point, V., Schaller, F., Pallesi-Pocachard, E., ... Matarazzo, V. (2022). Early life oxytocin treatment improves thermo-sensory reactivity and maternal behavior in neonates lacking the autism-associated gene Magel2. *Neuropsychopharmacology*, *47*(11), 1901−1912.

Dal Monte, O., Noble, P. L., Turchi, J., Cummins, A., & Averbeck, B. B. (2014). CSF and blood oxytocin concentration changes following intranasal delivery in macaque. *PLoS One*, *9*(8), e103677.

Deemyad, T., Puig, S., Papale, A. E., Qi, H., LaRocca, G. M., Aravind, D., ... Urban, N. N. (2022). Lateralized decrease of parvalbumin+ cells in the somatosensory cortex of ASD models is correlated with unilateral tactile hypersensitivity. *Cerebral Cortex*, *32*(3), 554−568.

Della Longa, L., Gliga, T., & Farroni, T. (2019). Tune to touch: Affective touch enhances learning of face identity in 4-month-old infants. *Developmental Cognitive Neuroscience*, *35*, 42−46.

Domes, G., Heinrichs, M., Michel, A., Berger, C., & Herpertz, S. C. (2007). Oxytocin improves "mind-reading" in humans. *Biological Psychiatry*, *61*(6), 731−733.

Eckstein, M., Bamert, V., Stephens, S., Wallen, K., Young, L. J., Ehlert, U., & Ditzen, B. (2019). Oxytocin increases eye-gaze towards novel social and non-social stimuli. *Social Neuroscience*, *14*(5), 594−607.

Ellingsen, D. M., Wessberg, J., Chelnokova, O., Olausson, H., Laeng, B., & Leknes, S. (2014). In touch with your emotions: Oxytocin and touch change social impressions while others' facial expressions can alter touch. *Psychoneuroendocrinology*, *39*, 11−20.

Elsabbagh, M., & Johnson, M. H. (2016). Autism and the social brain: The first-year puzzle. *Biological Psychiatry*, *80*(2), 94−99.

Fan, Y. T., Chen, C., Chen, S. C., Decety, J., & Cheng, Y. (2014). Empathic arousal and social understanding in individuals with autism: Evidence from fMRI and ERP measurements. *Social Cognitive and Affective Neuroscience*, *9*(8), 1203−1213.

Fatemi, S. H., Reutiman, T. J., Folsom, T. D., Rustan, O. G., Rooney, R. J., & Thuras, P. D. (2014). Downregulation of GABAA receptor protein subunits α6, β2, δ, ε, γ2, θ, and ρ2 in superior frontal cortex of subjects with autism. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, *44*(8), 1833−1845.

Field, T., Hernandez-Reif, M., Diego, M., Schanberg, S., & Kuhn, C. (2005). Cortisol decreases and serotonin and dopamine increase following massage therapy. *International Journal of Neuroscience*, *115*(10), 1397−1413.

Gamal-Eltrabily, M., Espinosa de Los Monteros-Zúñiga, A., Manzano-García, A., Martínez-Lorenzana, G., Condés-Lara, M., & González-Hernández, A. (2020). The rostral agranular insular cortex, a new site of oxytocin to induce antinociception. *Journal of Neuroscience*, *40*(29), 5669−5680.

Genovese, A., & Butler, M. G. (2020). Clinical assessment, genetics, and treatment approaches in autism spectrum disorder (ASD). *International Journal of Molecular Sciences*, *21*(13), 4726.

Gordon, I., Vander Wyk, B. C., Bennett, R. H., Cordeaux, C., Lucas, M. V., Eilbott, J. A., ... Pelphrey, K. A. (2013). Oxytocin enhances brain function in children with autism. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *110*(52), 20953−20958.

Grewen, K. M., Girdler, S. S., Amico, J., & Light, K. C. (2005). Effects of partner support on resting oxytocin, cortisol, norepinephrine, and blood pressure before and after warm partner contact. *Psychosomatic Medicine*, *67*(4), 531−538.

He, J. L., Oeltzschner, G., Mikkelsen, M., Deronda, A., Harris, A. D., Crocetti, D., ... Puts, N. A. J. (2021). Region-specific elevations of glutamate + glutamine correlate with the sensory symptoms of autism spectrum disorders. *Translational Psychiatry*, *11*(1), 411.

Heinrichs, M., von Dawans, B., & Domes, G. (2009). Oxytocin, vasopressin, and human social behavior. *Frontiers in Neuroendocrinology*, *30*(4), 548−557.

Hollander, E., Bartz, J., Chaplin, W., Phillips, A., Sumner, J., Soorya, L., ... Wasserman, S. (2007). Oxytocin increases retention of social cognition in autism. *Biological Psychiatry*, *61*(4), 498−503.

Hollander, E., Novotny, S., Hanratty, M., Yaffe, R., DeCaria, C. M., Aronowitz, B. R., & Mosovich, S. (2003). Oxytocin infusion reduces repetitive behaviors in adults with autistic and Asperger's disorders. *Neuropsychopharmacology*, *28*(1), 193−198.

Husarova, V. M., Lakatosova, S., Pivovarciova, A., Babinska, K., Bakos, J., Durdiakova, J., ... Ostatnikova, D. (2016). Plasma oxytocin in children with autism and its correlations with behavioral parameters in children and parents. *Psychiatry Investigation*, *13*(2), 174−183.

Jablonski, N. G. (2021). Social and affective touch in primates and its role in the evolution of social cohesion. *Neuroscience*, *464*, 117−125.

Jacob, S., Brune, C. W., Carter, C. S., Leventhal, B. L., Lord, C., & Cook, E. H., Jr. (2007). Association of the oxytocin receptor gene (OXTR) in Caucasian children and adolescents with autism. *Neuroscience Letters*, *417*(1), 6−9.

Jacobson, J. D., Ellerbeck, K. A., Kelly, K. A., Fleming, K. K., Jamison, T. R., Coffey, C. W., ... Sands, S. A.

(2014). Evidence for alterations in stimulatory G proteins and oxytocin levels in children with autism. *Psychoneuroendocrinology*, *40*, 159−169.

Jones, E. J. H., Dawson, G., & Webb, S. J. (2018). Sensory hypersensitivity predicts enhanced attention capture by faces in the early development of ASD. *Developmental Cognitive Neuroscience*, *29*, 11−20.

Kadlaskar, G., Seidl, A., Tager-Flusberg, H., Nelson, C. A., & Keehn, B. (2019). Atypical response to caregiver touch in infants at high risk for autism spectrum disorder. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, *49*(7), 2946−2955.

Kaiser, M. D., Yang, D. Y., Voos, A. C., Bennett, R. H., Gordon, I., Pretzsch, C., ... Pelphrey, K. A. (2016). Brain mechanisms for processing affective (and nonaffective) touch are atypical in autism. *Cerebral Cortex*, *26*(6), 2705−2714.

Labuschagne, I., Phan, K. L., Wood, A., Angstadt, M., Chua, P., Heinrichs, M., ... Nathan, P. J. (2010). Oxytocin attenuates amygdala reactivity to fear in generalized social anxiety disorder. *Neuropsychopharmacology*, *35*(12), 2403−2413.

Lefevre, A., Benusiglio, D., Tang, Y., Krabichler, Q., Charlet, A., & Grinevich, V. (2021). Oxytocinergic feedback circuitries: An anatomical basis for neuromodulation of social behaviors. *Frontiers in Neural Circuits*, *15*, 688234.

Li, Q., Becker, B., Wernicke, J., Chen, Y., Zhang, Y., Li, R., ... Kendrick, K. M. (2019). Foot massage evokes oxytocin release and activation of orbitofrontal cortex and superior temporal sulcus. *Psychoneuroendocrinology*, *101*, 193−203.

Liu, P., Lin, T., Feifel, D., & Ebner, N. C. (2022). Intranasal oxytocin modulates the salience network in aging. *Neuroimage*, *253*, 119045.

Liu, X., Kawamura, Y., Shimada, T., Otowa, T., Koishi, S., Sugiyama, T., ... Sasaki, T. (2010). Association of the oxytocin receptor (OXTR) gene polymorphisms with autism spectrum disorder (ASD) in the Japanese population. *Journal of Human Genetics*, *55*(3), 137−141.

Löken, L. S., Wessberg, J., Morrison, I., McGlone, F., & Olausson, H. (2009). Coding of pleasant touch by unmyelinated afferents in humans. *Nature Neuroscience*, *12*(5), 547−548.

Lundqvist, L. O. (2015). Hyper-responsiveness to touch mediates social dysfunction in adults with autism spectrum disorders. *Research in Autism Spectrum Disorders*, *9*, 13−20.

MacDonald, E., Dadds, M. R., Brennan, J. L., Williams, K., Levy, F., & Cauchi, A. J. (2011). A review of safety, side-effects and subjective reactions to intranasal oxytocin in human research. *Psychoneuroendocrinology*, *36*(8), 1114−1126.

Mammen, M. A., Moore, G. A., Scaramella, L. V., Reiss, D., Ganiban, J. M., Shaw, D. S., ... Neiderhiser, J. M. (2015). Infant avoidance during a tactile task predicts autism spectrum behaviors in toddlerhood. *Infant Menttal Health Journal*, *36*(6), 575−587.

Marco, E. J., Hinkley, L. B., Hill, S. S., & Nagarajan, S. S. (2011). Sensory processing in autism: A review of neurophysiologic findings. *Pediatric Research*, *69*(5 Pt 2), 48r−54r.

Matthiesen, A. S., Ransjö-Arvidson, A. B., Nissen, E., & Uvnäs-Moberg, K. (2001). Postpartum maternal oxytocin release by newborns: Effects of infant hand massage and sucking. *Birth*, *28*(1), 13−19.

McCarthy, M. M., & Altemus, M. (1997). Central nervous system actions of oxytocin and modulation of behavior in humans. *Molecular Medicine Today*, *3*(6), 269−275.

McGlone, F., Wessberg, J., & Olausson, H. (2014). Discriminative and affective touch: Sensing and feeling. *Neuron*, *82*(4), 737−755.

Miller, M., Bales, K. L., Taylor, S. L., Yoon, J., Hostetler, C. M., Carter, C. S., & Solomon, M. (2013). Oxytocin and vasopressin in children and adolescents with autism spectrum disorders: Sex differences and

associations with symptoms. *Autism Research*, *6*(2), 91−102.

Moberg, K. U., Handlin, L., & Petersson, M. (2020). Neuroendocrine mechanisms involved in the physiological effects caused by skin-to-skin contact - with a particular focus on the oxytocinergic system. *Infant Behavior and Development*, *61*, 101482.

Modahl, C., Green, L., Fein, D., Morris, M., Waterhouse, L., Feinstein, C., & Levin, H. (1998). Plasma oxytocin levels in autistic children. *Biological Psychiatry*, *43*(4), 270−277.

Modi, M. E., Connor-Stroud, F., Landgraf, R., Young, L. J., & Parr, L. A. (2014). Aerosolized oxytocin increases cerebrospinal fluid oxytocin in rhesus macaques. *Psychoneuroendocrinology*, *45*, 49−57.

Morimoto, Y., Imamura, A., Yamamoto, N., Kanegae, S., Ozawa, H., & Iwanaga, R. (2021). Atypical sensory characteristics in autism spectrum disorders. In A. M. Grabrucker (Ed.), *Autism Spectrum Disorders*, chapter 5, pp. 55−66

Morrison, I., Löken, L. S., & Olausson, H. (2010). The skin as a social organ. *Experimental Brain Research*, *204*(3), 305−314.

Neumann, I. D., & Landgraf, R. (2012). Balance of brain oxytocin and vasopressin: Implications for anxiety, depression, and social behaviors. *Trends in Neurosciences*, *35*(11), 649−659.

Nummenmaa, L., Tuominen, L., Dunbar, R., Hirvonen, J., Manninen, S., Arponen, E., ... Sams, M. (2016). Social touch modulates endogenous μ-opioid system activity in humans. *Neuroimage*, *138*, 242−247.

Oettl, L. L., Ravi, N., Schneider, M., Scheller, M. F., Schneider, P., Mitre, M., ... Kelsch, W. (2016). Oxytocin enhances social recognition by modulating cortical control of early olfactory processing. *Neuron*, *90*(3), 609−621.

Okabe, S., Takayanagi, Y., Yoshida, M., & Onaka, T. (2020). Gentle stroking stimuli induce affiliative responsiveness to humans in male rats. *Scientific Reports*, *10*(1), 9135.

Okabe, S., Yoshida, M., Takayanagi, Y., & Onaka, T. (2015). Activation of hypothalamic oxytocin neurons following tactile stimuli in rats. *Neuroscience Letters*, *600*, 22−27.

Okamoto, Y., Ishitobi, M., Wada, Y., & Kosaka, H. (2016). The potential of nasal oxytocin administration for remediation of autism spectrum disorders. *CNS and Neurological Disorders Drug Targets*, *15*(5), 564−577.

Olausson, H., Lamarre, Y., Backlund, H., Morin, C., Wallin, B. G., Starck, G., ... Bushnell, M. C. (2002). Unmyelinated tactile afferents signal touch and project to insular cortex. *Nature Neuroscience*, *5*(9), 900−904.

Olausson, H., Wessberg, J., Morrison, I., McGlone, F., & Vallbo, A. (2010). The neurophysiology of unmyelinated tactile afferents. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, *34*(2), 185−191.

Pan, L., Zheng, L., Wu, X., Zhu, Z., Wang, S., Lu, Y., ... Wang, H. (2022). A short period of early life oxytocin treatment rescues social behavior dysfunction via suppression of hippocampal hyperactivity in male mice. *Molecular Psychiatry*, *27*(10), 4157−4171.

Peled-Avron, L., Perry, A., & Shamay-Tsoory, S. G. (2016). The effect of oxytocin on the anthropomorphism of touch. *Psychoneuroendocrinology*, *66*, 159−165.

Peña, C. J., Neugut, Y. D., Calarco, C. A., & Champagne, F. A. (2014). Effects of maternal care on the development of midbrain dopamine pathways and reward-directed behavior in female offspring. *European Journal of Neuroscience*, *39*(6), 946−956.

Perini, I., Gustafsson, P. A., Igelström, K., Jasiunaite-Jokubaviciene, B., Kämpe, R., Mayo, L. M., ... Heilig, M. (2021). Altered relationship between subjective perception and central representation of touch hedonics in adolescents with autism-spectrum disorder. *Translational Psychiatry*, *11*(1), 224.

Portnova, G. V., Proskurnina, E. V., Sokolova, S. V., Skorokhodov, I. V., & Varlamov, A. A. (2020). Perceived

pleasantness of gentle touch in healthy individuals is related to salivary oxytocin response and EEG markers of arousal. *Experimental Brain Research*, *238*(10), 2257–2268.

Puts, N. A., Edden, R. A., Wodka, E. L., Mostofsky, S. H., & Tommerdahl, M. (2013). A vibrotactile behavioral battery for investigating somatosensory processing in children and adults. *Journal of Neuroscience Methods*, *218*(1), 39–47.

Puts, N. A., Wodka, E. L., Tommerdahl, M., Mostofsky, S. H., & Edden, R. A. (2014). Impaired tactile processing in children with autism spectrum disorder. *Journal of Neurophysiology*, *111*(9), 1803–1811.

Puts, N. A. J., Wodka, E. L., Harris, A. D., Crocetti, D., Tommerdahl, M., Mostofsky, S. H., & Edden, R. A. E. (2017). Reduced GABA and altered somatosensory function in children with autism spectrum disorder. *Autism Research*, *10*(4), 608–619.

Qi, J., Han, W. Y., Yang, J. Y., Wang, L. H., Dong, Y. X., Wang, F., ... Wu, C. F. (2012). Oxytocin regulates changes of extracellular glutamate and GABA levels induced by methamphetamine in the mouse brain. *Addiction Biology*, *17*(4), 758–769.

Quattrocki, E., & Friston, K. (2014). Autism, oxytocin and interoception. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, *47*, 410–430.

Riquelme, I., Hatem, S. M., & Montoya, P. (2016). Abnormal pressure pain, touch sensitivity, proprioception, and manual dexterity in children with autism spectrum disorders. *Neural Plasticity*, *2016*, 1723401.

Sapey-Triomphe, L. A., Lamberton, F., Sonié, S., Mattout, J., & Schmitz, C. (2019). Tactile hypersensitivity and GABA concentration in the sensorimotor cortex of adults with autism. *Autism Research*, *12*(4), 562–575.

Scatliffe, N., Casavant, S., Vittner, D., & Cong, X. (2019). Oxytocin and early parent-infant interactions: A systematic review. *International Journal of Nursing Sciences*, *6*(4), 445–453.

Schaffler, M. D., Middleton, L. J., & Abdus-Saboor, I. (2019). Mechanisms of tactile sensory phenotypes in autism: Current understanding and future directions for research. *Current Psychiatry Reports*, *21*(12), 134.

Shamay-Tsoory, S. G., & Abu-Akel, A. (2016). The social salience hypothesis of oxytocin. *Biological Psychiatry*, *79*(3), 194–202.

Simpson, E. A., Maylott, S. E., Lazo, R. J., Leonard, K. A., Kaburu, S. S. K., Suomi, S. J., ... Ferrari, P. F. (2019). Social touch alters newborn monkey behavior. *Infant Behavior and Development*, *57*, 101368.

Smith, K., Hogan, A. L., Will, E., & Roberts, J. E. (2021). Attention bias and prodromal anxiety symptoms in toddlers with fragile X syndrome and down syndrome. *American Journal on Intellectual and Developmental Disabilities*, *126*(2), 167–181.

Striepens, N., Kendrick, K. M., Hanking, V., Landgraf, R., Wüllner, U., Maier, W., & Hurlemann, R. (2013). Elevated cerebrospinal fluid and blood concentrations of oxytocin following its intranasal administration in humans. *Scientific Reports*, *3*, 3440.

Su, J., & Su, Y. (2018). A touch-scaffolded model of human prosociality. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, *92*, 453–463.

Tang, Y., Benusiglio, D., Lefevre, A., Hilfiger, L., Althammer, F., Bludau, A., ... Grinevich, V. (2020). Social touch promotes interfemale communication via activation of parvocellular oxytocin neurons. *Nature Neuroscience*, *23*(9), 1125–1137.

Taurines, R., Schwenck, C., Lyttwin, B., Schecklmann, M., Jans, T., Reefschläger, L., ... Romanos, M. (2014). Oxytocin plasma concentrations in children and adolescents with autism spectrum disorder: Correlation with autistic symptomatology. *Attention Deficit and Hyperactive Disorders*, *6*(3), 231–239.

Tavassoli, T., Bellesheim, K., Tommerdahl, M., Holden, J. M., Kolevzon, A., & Buxbaum, J. D. (2016). Altered tactile processing in children with autism spectrum disorder. *Autism Research*, *9*(6), 616–620.

Uddin, L. Q., Supekar, K., Lynch, C. J., Khouzam, A., Phillips, J., Feinstein, C., ... Menon, V. (2013). Salience

network-based classification and prediction of symptom severity in children with autism. *JAMA Psychiatry*, *70*(8), 869−879.

Urtado Silva, J., Galhardoni, R., Ciampi de Andrade, D., & Brito, I. (2019). Effects of intranasal oxytocin on tactile perception. *Neuroscience Letters*, *698*, 64−68.

van Oers, H. J., de Kloet, E. R., Whelan, T., & Levine, S. (1998). Maternal deprivation effect on the infant's neural stress markers is reversed by tactile stimulation and feeding but not by suppressing corticosterone. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of The Society for Neuroscience*, *18*(23), 10171−10179.

Walker, S. C., Trotter, P. D., Swaney, W. T., Marshall, A., & McGlone, F. P. (2017). C-tactile afferents: Cutaneous mediators of oxytocin release during affiliative tactile interactions? *Neuropeptides*, *64*, 27−38.

Wilbarger, J., Gunnar, M., Schneider, M., & Pollak, S. (2010). Sensory processing in internationally adopted, post-institutionalized children. *Journal of Child Psychology and Psychiatry, and Allied Disciplines*, *51*(10), 1105−1114.

Wu, S., Jia, M., Ruan, Y., Liu, J., Guo, Y., Shuang, M., ... Zhang, D. (2005). Positive association of the oxytocin receptor gene (OXTR) with autism in the Chinese Han population. *Biological Psychiatry*, *58*(1), 74−77.

Xue, S. W., Wu, H. B., Zhang, L., & Zhang, D. X. (2020). Intranasal oxytocin increases perceptual salience of faces in the absence of awareness. *Psychiatry Investigation*, *17*(4), 292−298.

Young, L. J., & Wang, Z. (2004). The neurobiology of pair bonding. *Nature Neuroscience*, *7*(10), 1048−1054.

Yu, H., Miao, W., Ji, E., Huang, S., Jin, S., Zhu, X., ... Yu, X. (2022). Social touch-like tactile stimulation activates a tachykinin 1-oxytocin pathway to promote social interactions. *Neuron*, *110*(6), 1051−1067.e1057.

Zhang, H. F., Dai, Y. C., Wu, J., Jia, M. X., Zhang, J. S., Shou, X. J., ... Han, J. S. (2016). Plasma oxytocin and arginine-vasopressin levels in children with autism spectrum disorder in China: Associations with symptoms. *Neuroscience Bulletin*, *32*(5), 423−432.

Zheng, J. J., Li, S. J., Zhang, X. D., Miao, W. Y., Zhang, D., Yao, H., & Yu, X. (2014). Oxytocin mediates early experience-dependent cross-modal plasticity in the sensory cortices. *Nature Neuroscience*, *17*(3), 391−399.

Zivan, M., Morag, I., Yarmolovsky, J., & Geva, R. (2021). Hyper-reactivity to salience limits social interaction among infants born pre-term and infant siblings of children with ASD. *Frontiers in Psychiatry*, *12*, 646838.

Social dysfunction in autism spectrum disorder: Tactility and oxytocin

HUANG Yujie, ZHAO Rong, KE Libinuer·aierken, LI Jingjing, WANG Junqi, PAN Haiping, GAO Jun

(Faculty of Psychology, Southwest University; Key Laboratory of Cognition and Personality, Ministry of Education, Chongqing 400715, China)

Abstract: One of the core symptoms of autism spectrum disorder (ASD)is persistent social dysfunction. In recent years, many studies have indicated that tactile input can affect social function through regulating the oxytocin system. The affective touch conducted by C-fiber promotes the synthesis and release of oxytocin and enhances social motivation and social

preference. According to the social salience hypothesis of oxytocin, oxytocin increases the salience of social information through enhancing activation of corresponding brain regions. Under this theoretical framework, when social interaction happens, tactile input can enhance the synthesis and release of oxytocin, and oxytocin can also increase the salience of tactile information, which further promotes the occurrence of social interaction. Previous studies have shown that people with ASD have deficits in the oxytocin system. The main manifestations are lower peripheral oxytocin concentration than normal developing individuals and the change of Single Nucleotide Polymorphism (SNP)of oxytocin receptor. People with ASD also show abnormal tactile sensitivity, including hypersensitivity and hyposensitivity. At the peripheral level, they manifest abnormal tactile threshold. At the central level, they manifest abnormal activation in the brain's affective touch processing regions (such as insula). Based on the social salience hypothesis of oxytocin, this article summarizes the possible regulations between touch and oxytocin on social function. We point out that the deficits in the oxytocin system can decrease the salience of touch information in people with ASD, reducing the attention resources in social interaction and affecting the emotional feelings for touch. Abnormal tactile sensitivity results in social avoidance, which decreases the synthesis and release of oxytocin in social contact, decreasing the social motivation and social preference, ultimately resulting in social dysfunction. Exploring the interaction between touch, oxytocin system and social function can help us understand the pathogenesis of social dysfunction, and providing new ideas for the prevention and intervention in the future.

Keywords: ASD, social touch, oxytocin, social dysfunction, abnormal sensation